






**REMEDY FOR SPINOCEREBELLAR DEGENERATION****Publication number:** DE69526918T**Publication date:** 2002-12-19**Inventor:** SAKAI TETSUO (JP); ANTOKU YASUNOBU (JP);  
MATSUISHI TOYOJIRO (JP)**Applicant:** SUNTORY LTD (JP)**Classification:****- international:** **C07D475/04; C07D475/00;** (IPC1-7): A61K31/505**- european:** C07D475/04**Application number:** DE19956026918T 19950804**Priority number(s):** JP19940184682 19940805; WO1995JP01550 19950804**Also published as:** EP0722731 (A1)  
 WO9603989 (A1)  
 US5753656 (A1)  
 EP0722731 (A4)  
 EP0722731 (B1)

more &gt;&gt;

**Report a data error here**

Abstract not available for DE69526918T

Abstract of corresponding document: **EP0722731**

A remedy for spinocerebellar degeneration containing a compound represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as the active ingredient, wherein R<1> and R<2> represent each hydrogen or they are combined together to represent a single bond; and R<3> represents -CH(OH)CH(CH)CH<sub>3</sub>, -CH(OCOCH<sub>3</sub>)CH(OCOCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH or phenyl when R<1> and R<2> represent each hydrogen, while R<3> represents -COCH(OH)CH<sub>3</sub> when R<1> and R<2> together represent a single bond. <CHEM>

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑨ **EP 0 722 731 B 1**

⑩ **DE 695 26 918 T 2**

**DE 695 26 918 T 2**

- |   |   |                |
|---|---|----------------|
| ② | Deutsches Aktenzeichen:                               | 695 26 918.6   |
| ⑥ | PCT-Aktenzeichen:                                     | PCT/JP95/01550 |
| ⑨ | Europäisches Aktenzeichen:                            | 95 927 966.2   |
| ⑧ | PCT-Veröffentlichungs-Nr.:                            | WO 96/03989    |
| ⑥ | PCT-Anmeldetag:                                       | 4. 8. 1995     |
| ⑧ | Veröffentlichungstag<br>der PCT-Anmeldung:            | 15. 2. 1996    |
| ⑨ | Erstveröffentlichung durch das EPA:                   | 24. 7. 1996    |
| ⑨ | Veröffentlichungstag<br>der Patenterteilung beim EPA: | 5. 6. 2002     |
| ④ | Veröffentlichungstag im Patentblatt:                  | 19. 12. 2002   |

⑩ Unionspriorität:  
18468294      05. 08. 1994    JP

⑦ Patentinhaber:  
Suntory Ltd., Osaka, JP

⑦ Vertreter:  
HOFFMANN · EITLE, 81925 München

⑧ Benannte Vertragsstaaten:  
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC,  
NL, PT, SE

⑦ Erfinder:  
SAKAI, Tetsuo, Fukuoka 834, JP; ANTOKU,  
Yasunobu, Kurume-shi, Fukuoka 839-01, JP;  
MATSUISHI, Toyojiro, Fukuoka 830, JP

④ **ARZNEIMITTEL GEGEN SPINOCEREBELLARE DEGENERATION**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**DE 695 26 918 T 2**

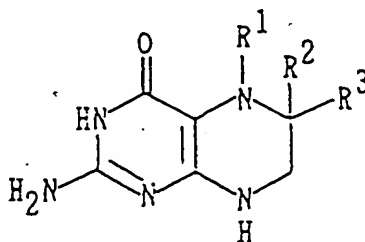
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## B E S C H R E I B U N G

Hintergrund der Erfindung

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines Mittels zur Behandlung von spinocerebellarer Degeneration, das als Wirkstoff eine durch die Formel (I) dargestellte Verbindung enthält:



worin  $R^1$  und  $R^2$  jeweils ein Wasserstoffatom darstellen oder zusammen eine Einfachbindung darstellen, während  $R^3$   $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  oder eine Phenyl-Gruppe darstellt, wenn  $R^1$  und  $R^2$  jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, oder  $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$  darstellt, wenn  $R^1$  und  $R^2$  zusammen eine Einfachbindung darstellen, oder ihr pharmazeutisch akzeptables Salz.

Stand der Technik

Spinocerebellare Degeneration ist eine Krankheit, die die Degeneration des Nervensystems verursacht und hauptsächlich im zerebellaren System auftritt, und sie kann grob in nicht-erbliche und erbliche Formen unterteilt werden. Die Krankheit verursacht die systematische Degeneration des Rückenmarks, des Kleinhirns und seiner ausgehenden und/oder eingehenden Bahnen und der zerebralen Basalganglien mit der anschließenden Schwächung ihrer Nervenfunktionen. Es ist eine hartnäckige Krankheit, die hauptsächlich durch zerebellare Ataxie gekennzeichnet ist, wie ein ataxischer Gang und Zittern der Extremitäten, was zu Erscheinungen von Sprachstörung, Dysphagie, abnormaler Atmung und unwillkürlichen Bewegungen wie Dystonie führt, wodurch sie wesentlich in die Aktivitäten des täglichen Lebens eingreift. Die Ursache der Krankheit bleibt unbekannt. Bezüglich ihrer

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Behandlung wurde berichtet, daß eine deutliche Verbesserung der neurologischen Symptome in einem Patienten mit Machado-Joseph-Krankheit, einer spinozerebellaren Degeneration, im Anschluß an die Verabreichung einer kombinierten antimikrobiellen Zubereitung aus Sulfamethoxazol-Trimethoprim (nachfolgend als S-T-Zubereitung bezeichnet) beobachtet wurde (Archives of Neurology; 1988; 45: 210-213). Wegen seiner schwerwiegenden Nebenwirkungen wurde der Arzneistoff jedoch nicht als Therapeutikum zur Verabreichung an Patienten mit dieser Krankheit entwickelt. Daher wurden bis jetzt weder Arzneistoffe zur kausalen Behandlung noch jene zur symptomatischen Behandlung der Krankheit entwickelt, die auf jeden Fall eine Linderung der Symptome bereitstellen, und nach der Schaffung eines wirksamen Therapeutikums wird sehr gesucht.

Der Wirkstoff, Verbindung (I), des Therapeutikums der vorliegenden Erfindung ist eine bekannte Verbindung mit nachgewiesener klinischer Wirksamkeit in der Behandlung von bösartiger Hyperphenylalaninämie, Depression, Parkinson-Krankheit und anderen Störungen. Siehe z.B. JP-OSen (KOKAI) Nrn. 25323/84, 76086/84, 277618/86 und 267781/88.

#### Zusammenfassung der Erfindung

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein sicheres Therapeutikum ohne eine Nebenwirkung bereitzustellen, das die Schwächung der Nervenfunktion des Gehirns mit entsprechender symptomatischer Verbesserung umkehrt, wodurch es dem Patienten ermöglicht wird, ein normales Leben zu führen.

Um das obige Problem zu lösen, haben die Autoren der vorliegenden Erfindung die zuvor genannte Verbesserung der neurologischen Symptome bemerkt, die im Anschluß an die Verabreichung des antimikrobiellen Mittels S-T-Zubereitung an einen Patienten mit Machado-Joseph-Krankheit beobachtet wird, einer spinozerebellaren Degeneration (Archives of Neurology, 1988; 45: 210-213). Durch eine ausführliche Forschung zu den Mechanismen der pharmakologischen Wirkungen der S-T-Zubereitung haben die Autoren der vorliegenden Erfindung vermutet, daß der Arzneistoff die Verbesserung der neurologischen Symptome mittels einer Erhöhung der Stoffwechselgeschwindigkeit von Tetrahydrobiopterin im Gehirn erzeugt, das in kleinen Mengen im Menschen vorhanden ist. In dieser Hinsicht führten die Autoren der vorliegenden Erfindung einen klinischen Versuch mit Tetrahydrobiopterin als Behandlung für Patienten mit Machado-Joseph-Krankheit durch. Als Ergebnis fanden sie eine deutliche Verbesserung der neurologischen Symptome unter Erhalt der vorliegenden Erfindung. Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines Mittels zur Behandlung von Machado-Joseph-Krankheit sowie

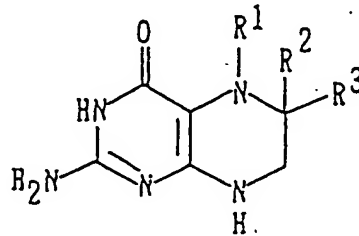
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



anderer spinocerebellarer Degenerationen mit spinocerebellarer Schädigung und Pathologie, die mit Machado-Joseph-Krankheit gemeinsam sind.

#### Ausführliche Beschreibung der Erfindung

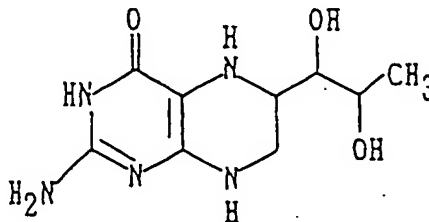
Somit ist die vorliegende Erfindung die Verwendung eines Mittels zur Behandlung von spinocerebellarer Degeneration, das als Wirkstoff eine durch die Formel (I) dargestellte Verbindung umfaßt:



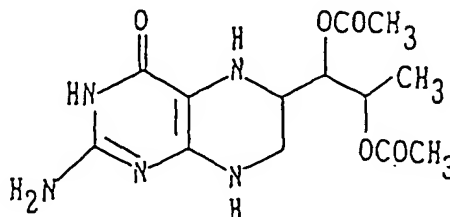
worin  $R^1$  und  $R^2$  jeweils ein Wasserstoffatom darstellen oder zusammen eine Einfachbindung darstellen, während  $R^3$   $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  oder eine Phenyl-Gruppe darstellt, wenn  $R^1$  und  $R^2$  jeweils ein Wasserstoffatom darstellt, oder  $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$  darstellt, wenn  $R^1$  und  $R^2$  zusammen eine Einfachbindung darstellen, oder ihr Salz umfaßt.

Spezifische Verbindungen, die durch die Formel (I) dargestellt werden, die der Wirkstoff dieser Erfindung ist, schließen die folgenden und ihre Salze ein:

(6R)-L-Erythro-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin (nachfolgend als BH4) bezeichnet:

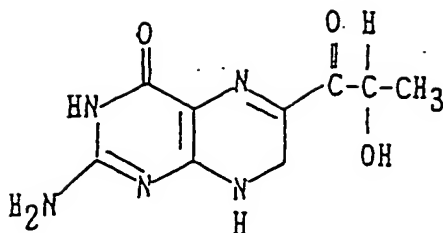


(6R,S)-5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin  
1',2'-Diacetyl-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin:

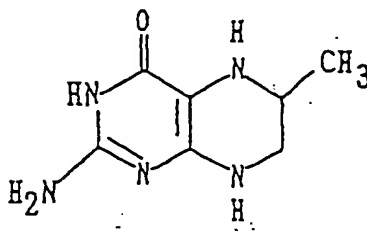


**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

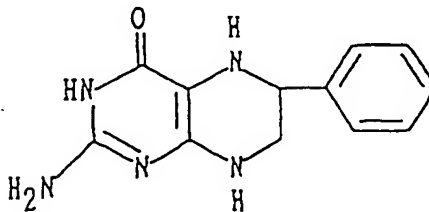
Sepiapterin:



6-Methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin:



6-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydropterin:



Von den obigen Verbindungen sind bevorzugte Verbindungen 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterine und deren Salze, unter denen das am meisten bevorzugte BH<sub>4</sub> oder sein Salz ist.

Die durch die Formel (I) dargestellten Verbindungen, der Wirkstoff dieser Erfindung, sind bekannte Verbindungen. In dieser Hinsicht kann auf die JP-OSen (KOKAI) Nrn. 25323/84, 76086/84, 277618/86 und 267781/88 Bezug genommen werden. Diese Verbindungen können in Form entsprechender Salze verwendet werden, und als Beispiele solcher Salze können jene mit pharmakologisch nicht-toxischen Säuren eingeschlossen werden, z.B. mit anorganischen Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure und Borsäure, und mit organischen Säuren, wie Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure und Methansulfonsäure.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

In der vorliegenden Beschreibung bezeichnet der Begriff "spinozerebellare Degeneration" eine Krankheit, die die Degeneration des Nervensystems hauptsächlich im zerebellaren System verursacht, und eine Pathologie, die zerebellare Ataxie als Hauptsymptom entwickelt. Wie oben angegeben, kann die spinozerebellare Degeneration in nicht-erbliche und erbliche Formen unterteilt werden. Beide Formen zeigen eine systematische Degeneration des Rückenmarks, des Kleinhirns und seiner ausgehenden und/oder eingehenden Bahnen und der zerebralen Basalganglien mit der nachfolgenden allmählichen Abschwächung der Nervenfunktionen. Die Krankheit ist hauptsächlich durch zerebellare Ataxie gekennzeichnet, wie ein ataxischer Gang und Zittern der Extremitäten, gefolgt von Auftreten von Sprachstörung, Dysphagie, abnormaler Atmung und unwillkürlichen Bewegungen, wie Dystonie.

Nicht-erbliche spinozerebellare Degeneration schließt Shy-Drager-Syndrom, olivo-ponto-cerebellare Atrophie (Dejerine-Thomas-Typ), striatonigrale Degeneration und späte kortikale zerebellare Degeneration ein.

Erbliche spinozerebellare Degeneration schließt eine autosomal dominante und eine autosomal rezessive ein. Die autosomal dominante spinozerebellare Degeneration bezeichnet all jene Krankheiten, die durch ein dominantes Gen gesteuert werden, das sich an seinem Locus auf einem Autosom befindet, und ihre Vertreter sind Machado-Joseph-Krankheit (der genetische Locus auf Chromosom 14q), SCA1 (der Locus auf Chromosom 6p), SCA2 (der Locus auf Chromosom 12q), erbliche zerebellare kortikale Atrophie (Holms-Typ), Dentato-Rubro-Pallido-Luysian-Atrophie (DRPLA) (der Locus auf Chromosom 12p) und erbliche spastische Paraplegie. Es wurde ebenfalls erkannt, daß praktisch alle Fälle [mit der vorhergehenden Diagnose von erblicher olivo-ponto-Zerebellarer Atrophie (OPCA) oder OPCA vom Menzel-Typ] zu dieser Gruppe der spinozerebellaren Degeneration gehören. Die autosomal rezessive spinozerebellare Degeneration bezeichnet all jene Krankheiten, die durch ein rezessives Gen gesteuert werden, das sich auf seinem Locus auf einem Autosom befindet, und seine Vertreter sind Friedreich-Ataxie (der Locus auf Chromosom 9q13-q21) und andere.

Diese Krankheiten stellen ähnliche pathologische Merkmale dar, und das Kleinhirn und andere umgebende Bereiche sind ähnlich degeneriert, obwohl sie im Ausmaß und/oder der Schwere variieren.

In dieser Patentbeschreibung wird die Erfindung nachfolgend als "Machado-Joseph-Krankheit" als ein typisches Beispiel für spinozerebellare Degeneration beschrieben, die die häufigste unter den autosomal dominanten spinozerebellaren Degenerationen ist. Die Machado-Joseph-Krankheit stellt die zerebellare Schädigung und Pathologie gemeinsam mit anderen erblichen

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

und nicht-erblichen spinocerebellaren Degenerationen dar, wie SCA1, SCA2 oder dgl., und daher stützt dieses Beispiel die Wirkungen der durch die Formel (I) dargestellten Verbindung auf diese Krankheiten. Die Machado-Joseph-Krankheit ist hauptsächlich durch cerebellare Ataxie und pyramidale Anzeichen gekennzeichnet, und sie wird allgemein in drei Typen klassifiziert, d.h. die Typen 1 bis 3, gemäß den klinischen Merkmalen der Krankheit (T. Sakai: Neurological Medicine, 30: 246-252, 1989). Die diagnostischen Kriterien für diese Krankheit wurden ebenfalls von T. Sakai vorgeschlagen (ibid., S. 249-251), und sie werden in der Beschreibung der behandelten Fälle in dieser Beschreibung übernommen.

Das Therapeutikum der vorliegenden Erfindung wird zubereitet, indem die Verbindung der Formel (I) in einer zur oralen, intrarektalen oder parenteralen (einschließlich intravenösen und intrathekalen) Verabreichung geeigneten Form zusammen mit einem Träger oder Trägern in der üblichen pharmazeutischen Verwendung durch ein herkömmliches Verfahren bereitgestellt wird.

Als in diesen pharmazeutischen Zubereitungen verwendete Träger können allgemein Exzipienten, Bindemittel und Tablettensprengmittel genannt werden, obwohl sie von der beabsichtigten Arzneiform abhängen.

Typische Beispiele für die Exzipienten schließen Stärke, Lactose, Saccharose, Glucose, Mannit und Cellulose ein; und jene für die Binder schließen Polyvinylpyrrolidon, Stärke, Saccharose, Hydroxypropylcellulose und Gummi arabicum ein. Als Beispiele für Tablettensprengmittel können Stärke, Agar, Gelatinepulver, Cellulose und CMC genannt werden. Andere Stoffe können ebenfalls verwendet werden, soweit sie Exzipienten, Bindemittel und Tablettensprengmittel in üblicher Verwendung sind.

Das Therapeutikum der vorliegenden Erfindung wird bevorzugt ein Antioxidationsmittel zusätzlich zu den obigen Trägern enthalten, um den Wirkstoff zu stabilisieren. Ein solches Antioxidationsmittel kann entsprechend aus den üblicherweise in pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten ausgewählt werden, z.B. Ascorbinsäure, N-Acetylcystein, L-Cystein, dl- $\alpha$ -Tocopherol und natürliches Tocopherol. Die zu verwendende Menge des Antioxidationsmittels kann derart sein, daß es zur Stabilisierung des Wirkstoffs (einer oder mehrere) ausreicht, und sie beträgt allgemein zwischen 0,2 und 2,0 Gew.-Teile auf 1 Teil des Wirkstoffs.

Die pharmazeutische Zubereitung dieser Erfindung, die zur oralen Verabreichung geeignet ist, kann in Form von Tabletten, Kapseln, Pulver, Zerreibungen oder Granalien sowie in Form einer Suspension in einer nicht-wäßrigen Flüssigkeit, wie Sirup, Emulsion oder Trunk (pro-re-nata-

Zubereitung), verfügbar gemacht werden, die die vorgegebene Menge des Wirkstoff (einer oder mehrere) enthält.

Die Granalien können durch homogenes Vermischen des Wirkstoffs (einer oder mehrere) mit einem oder mehreren Hilfsstoffen, wie den obigen Trägern und Antioxidationsmitteln, und anschließendes Granulieren und Sieben auf eine gleichförmige Korngröße bereitgestellt werden. Die Tabletten können durch Verpressen oder Formen des Wirkstoffs (einer oder mehrere) zusammen mit einem oder mehreren Hilfsstoffen nach Bedarf hergestellt werden. Die Kapseln werden durch homogenes Vermischen des Wirkstoffs (einer oder mehrere) mit einem oder mehreren Hilfsstoffen nach Bedarf und durch Einfüllen der resultierenden Pulvermischung oder Granalien in geeignete Kapseln mittels einer Kapselfüllmaschine oder durch andere Mittel zubereitet. Die Zubereitung zur intrarektalen Verabreichung kann in Form von Suppositorien unter Verwendung herkömmlich verwendeter Träger, wie Kakao-butter, bereitgestellt werden. Die Zubereitung zur parenteralen Verabreichung kann als trockener (gefriergetrockneter) Feststoff des Wirkstoffs (einer oder mehrere) bereitgestellt werden, versiegelt in sterilisierten, mit Stickstoff gespülten Behältern. Die trockene (gefriergetrocknete) feste Zubereitung kann in einem vorgegebenen Volumen von sterilem Wasser gerade vor der parenteralen Verabreichung an einen Patienten dispergiert oder gelöst werden.

Bei der Herstellung dieser pharmazeutischen Zubereitungen ist es bevorzugt, den Arzneistoff durch Zugabe des obigen Antioxidationsmittels zum Wirkstoff und üblichen Trägern und nach Wunsch durch weiteres Ergänzen mit einem oder mehreren Hilfsstoffen, ausgewählt aus Puffermitteln, Geschmacksstoffen, Tensiden, Viskositätsreglern oder Gleitmitteln, zu formulieren.

Die Dosis des Wirkstoffs, d.h. der Verbindung der Formel (I), variiert natürlich mit dem Verlauf der Verabreichung, mit dem zu behandelnden Symptom und mit dem zu behandelnden Patienten, aber letztlich sollte sie in der Verantwortung des Arztes liegen.

Eine geeignete Dosierung des gegenständlichen Mittels zur Behandlung von spinocerebellarer Degeneration beträgt zwischen 0,1 und 50 mg/kg (Körpergewicht)/Tag, und die repräsentative optimale Dosierung beträgt 0,5 bis 10 mg/kg (Körpergewicht)/Tag.

Eine gewünschte Dosierung des Wirkstoffs kann einmal am Tag oder in zwei bis vier unterteilten Dosen am Tag in geeigneten Intervallen verabreicht werden.



Der Wirkstoff kann allein als solcher ohne Vermischen mit anderen Bestandteilen verabreicht werden, aber kann bevorzugt in Form einer pharmazeutischen Zubereitung des Wirkstoffs aus Gründen der Erleichterung der Dosierungseinstellung usw. verabreicht werden.

Die pharmazeutische Zubereitung dieser Erfindung kann wenigstens einen verbundenen Wirkstoff enthalten, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Tryptophan, 5-Hydroxytryptophan (5-HTP), Tyrosin und L-DOPA besteht, zusammen mit der Verbindung der Formel (I) als Wirkstoffe. Eine größere therapeutische Wirksamkeit für die spinozerebellare Degeneration kann allgemein bei einer solchen Kombination von Wirkstoffen im Vergleich zur Verwendung der Verbindung der Formel (I) allein erwartet werden. Der Anteil der individuellen Bestandteile in der pharmazeutischen Zubereitung dieser Erfindung ist nicht besonders eingeschränkt, aber kann z.B. innerhalb eines Bereiches von 0,1 bis 10 Gew.-Teilen wenigstens eines Vertreters, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Tryptophan, 5-HTP, Tyrosin und L-DOPA besteht, bevorzugt innerhalb eines Bereichs von 0,5 bis 2 Teilen auf 1 Teil der Verbindung der Formel (I) sein.

Eine angemessene Dosierung dieser kombinierten Zubereitung in der Behandlung von spinozerebellarer Degeneration bezüglich der Gesamtmenge der kombinierten Wirkstoffe beträgt 0,1 bis 50 mg/kg (Körpergewicht)/Tag, bevorzugt 0,5 bis 10 mg/kg (Körpergewicht)/Tag.

In der klinischen Praxis der Behandlung wird die Frage der Verantwortung des Arztes überlassen, welche pharmazeutische Zubereitung auszuwählen ist, jene, die die Verbindung der Formel (I) allein als Wirkstoff enthält, oder jene, die sie in Kombination mit (einem) anderen Wirkstoff(en) enthält, abhängig vom Alter, dem Symptom oder dgl.

Als durch die vorliegende Erfindung zur Behandlung von spinozerebellarer Degeneration bereitgestellte Wirkstoffe sind (6R)-L-erythro-5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin (BH4) und seine Salze am meisten bevorzugt, aber analoge Verbindungen wie (6R,S)-5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin, 1',2'-Diacetyl-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin, Sepiapterin, 6-Methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin oder 6-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydropterin und deren Salze können ebenfalls akzeptabel sein. Jedoch ist es überflüssig zu erwähnen, daß BH4, das natürlich im Körper vorhanden ist, bevorzugt ist. Die akute orale Toxizität von BH4-Dihydrochlorid als LD<sub>50</sub> in Ratten beträgt mehr als 2 g/kg; es ist damit praktisch nicht toxisch. (6R,S)-5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin, ein optisch inaktives Analogon, ist ebenfalls nur geringfügig toxisch, wie es bei der Behandlung von Patienten mit Parkinson-Krankheit beobachtet wird, was in der JP-OS (KOKAI) Nr. 25323/84 beschrieben wird,

13.06.02

und kann zur Behandlung von spinocerebellarer Degeneration verwendet werden. Die anderen Verbindungen, die zur Formel (I) gehören, haben gleichsam geringe oder keine akute Toxizität.

Die vorliegende Erfindung wird jetzt weiter durch die folgenden Beispiele veranschaulicht. Diese Erfindung sollte natürlich nicht auf die folgenden Beispiele beschränkt sein.

#### Beispiele

##### Beispiel 1 (Granalien und feine Granalien)

Ein Teil (gewichtsbezogen) Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30) wurde in sterilem gereinigtem Wasser gelöst, und zur resultierenden Lösung wurden 10 Teile Ascorbinsäure und 5 Teile L-Cysteinhydrochlorid hinzugegeben, um eine homogene Lösung zu erhalten. Zu dieser Lösung wurden 10 Teile BH4-Dihydrochlorid zur Herstellung einer homogenen Lösung gegeben.

Die Lösung wurde zu einer Mischung aus 59 Teilen eines Exzipienten (Mannit oder Lactose) und 15 Teilen eines Tablettensprengmittels [Maisstärke oder Hydroxypropylcellulose (LH-22)] gegeben, geknetet, granuliert, dann getrocknet und gesiebt.

##### Beispiel 2 (Tabletten)

Zur in Beispiel 1 hergestellten homogenen Lösung des Wirkstoffs wurden 58 Teile Lactose und 15 Teile mikrokristalline Cellulose gegeben und vermischt, dann wurde ein Teil Magnesiumstearat hinzugegeben, und die resultierende Mischung wurde zu Tabletten verpreßt.

##### Beispiel 3 (Kapseln)

Die in Beispiel 1 hergestellte Arzneiform wurde in Kapseln gefüllt, in denen die Formulierung 0,2 % Magnesiumstearat als Gleitmittel einschloß.

##### Beispiel 4 (Injektion)

BH4-Dihydrochlorid	1,5 g
Ascorbinsäure	1,5 g
L-Cysteinhydrochlorid	0,5 g
Mannit	1,5 g

Die obigen Bestandteile wurden in ausreichend sterilem gereinigtem Wasser für 100 ml gelöst, dann durch Filtration sterilisiert, in 1- oder 2-ml Teilmengen in Fläschchen oder Ampullen verteilt, gefriergetrocknet und versiegelt.

##### Beispiel 5 (Injektion)

2,0 g BH4-Dihydrochlorid wurden in ausreichend sterilem gereinigtem Wasser für 100 ml unter einer anaeroben Atmosphäre gelöst, dann durch Filtration sterilisiert, verteilt und in der gleichen Weise wie in Bei-

Beispiel 6 (Suppositorien)

BH4-Dihydrochlorid	150 Teile
Ascorbinsäure	150 Teile
L-Cysteinhydrochlorid	50 Teile

Ein aus einer Mischung der obigen Bestandteile hergestelltes homogenes Pulver wurde in 9950 Teilen Kakaobutter dispergiert.

Beispiel 7 (Granalien)

BH4-Dihydrochlorid	5 Teile
Ascorbinsäure	5 Teile
L-Cysteinhydrochlorid	2 Teile

Eine homogene Lösung wurde mit den obigen Bestandteilen hergestellt.

Die Lösung wurde dann zu einer homogenen Mischung aus 55 Teilen Mannit, 1 Teil Polyvinylpyrrolidon, 14 Teilen Hydroxypropylcellulose und 5 Teilen 5-HTP gegeben, geknetet, granuliert, getrocknet und gesiebt.

Beispiel 8 (Granalien)

BH4-Dihydrochlorid	5 Teile
Ascorbinsäure	5 Teile
L-Cysteinhydrochlorid	5 Teile
Mannit	52 Teile
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	1 Teil
Hydroxypropylcellulose (LH-22)	12 Teile
L-DOPA	10 Teile

Die obigen Bestandteile wurden in der gleichen Weise wie in Beispiel 7 verarbeitet, granuliert und gesiebt, aber unter Verwendung von 10 Teilen L-DOPA anstelle der 5 Teile 5-HTP.

Beispiel 9 (Granalien)

BH4-Dihydrochlorid	5 Teile
Ascorbinsäure	5 Teile
L-Cysteinhydrochlorid	2 Teile

Eine homogene Lösung der obigen Bestandteile wurde hergestellt.

Die Lösung wurde dann zu einer homogenen Mischung aus 5 Teilen 5-HTP, 10 Teilen L-DOPA, 50 Teilen Mannit, 1 Teil Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30) und 9 Teilen Hydroxypropylcellulose (LH-22) gegeben, geknetet, granuliert, getrocknet und gesiebt.

Obwohl nicht durch eine Theorie gebunden, wird die Korrektheit der Therapie mit der Verbindung der Formel (I) auf Basis von biochemischen Überlegungen wie folgt veranschaulicht.

Unter Berücksichtigung des Berichts, der eine deutliche Verbesserung der beobachteten neurologischen Symptome im Anschluß an die Verabreichung

13.05.02

einer kombinierten antimikrobiellen Sulfamethoxazol-Trimethoprim-Zubereitung (nachfolgend als S-T-Zubereitung bezeichnet) an einen Patienten mit Machado-Joseph-Krankheit dokumentierte (Archives of Neurology, 1988; 45: 210-213), erstellten die Autoren der vorliegenden Erfindung die folgende Hypothese, beruhend darauf, daß es kein Enzym gibt, auf das Sulfamethoxazol im Menschen wirkt, wohingegen ein Enzym, auf das Trimethoprim wirkt, tatsächlich im Menschen existiert, daß Trimethoprim die Aktivität von Dihydrofolsäurereduktase (DHFR) über eine kompetitive Hemmung gegen Dihydrofolsäure hemmt, daß DHFR homolog zu Dihydropteridinreduktase (DHPR) ist, und daß daher Trimethoprim möglicherweise nicht nur DHFR, sondern auch DHPR hemmen könnte.

"In Patienten vor der Behandlung mit der S-T-Zubereitung ist das BH<sub>4</sub>-Niveau im Hirngewebe aufgrund der Degeneration nicht nur nigrostriärer Neuronen, die BH<sub>4</sub> enthalten, sondern ebenfalls zerebellärer Neuronen, die BH<sub>4</sub> enthalten, deutlich verringert. Als Ergebnis sind die Gewebeniveaus von Phenylalaninhydroxylase-, Tyrosinhydroxylase- und Tryptophanhydroxylase-Aktivität verringert, und entsprechend sind jene von Catecholaminen und Serotonin, die aus deren Hydroxylierungsreaktion stammen, ebenfalls in den Patienten erniedrigt.

Im Anschluß an die Behandlung mit der S-T-Zubereitung wird die DHPR-Aktivität im Hirngewebe gehemmt, was wiederum zur Verringerung der BH<sub>4</sub>-Regeneration führt. Dies stimuliert schließlich das biosynthetisch-metabolische BH<sub>4</sub>-System mit einer entsprechenden Zunahme des Stoffwechselumsatzes der BH<sub>4</sub>-Biosynthese im Gehirn, was in einer Erhöhung der Gewebeniveaus der Aktivität der drei Aminosäurehydroxylasen und somit in einer erhöhten Gewebe-Catecholamin- und -Serotonin-Konzentration resultiert. Außerdem wurde kürzlich gezeigt, daß BH<sub>4</sub> eine wichtige Rolle als Coenzym in der Aktivität der reichlich im Kleinhirn vorhandenen Stickoxidsynthase spielt. Die Zunahme des Stoffwechselumsatzes von BH<sub>4</sub> würde möglicherweise auch zu einer Zunahme der Stickoxid-Synthese in den zerebellären Neuronen beitragen. Die klinische Verbesserung der zerebellären Symptome, psychischen Symptome und der Dystonie bei der Machado-Joseph-Krankheit kann durch diese Wirkungen des Arzneistoffs erklärt werden."

(Vorläufige Untersuchung)

Acht Patienten mit Machado-Josph-Krankheit wurde die S-T-Zubereitung und ein Placebo (Lactose) für jeweils 4 Wochen verabreicht (mit einer zweiwöchigen Ausspülungsperiode zwischen den Behandlungen), und sie wurden

... klinische Untersuchungen in jedem der Behandlungszeiträume unter-



sucht [durch einen doppelblinden, Placebo-gesteuerten Überkreuzaufbau]. Die Patienten wurden beobachtet um sicherzustellen, ob die Behandlung mit der S-T-Zubereitung eine Verbesserung der neurologischen Symptome leisten könnte oder nicht. Gleichzeitig wurden Blut- und Zerebrospinalflüssigkeitsproben, die direkt vor dem Beginn und am letzten Tag eines jeden aus dem S-T-Zubereitungsbehandlungszeitraum und dem Placebo-Zeitraum erhalten wurden, auf Gesamtbiopterin und oxidierte und reduzierte Formen von Biopterin, Homovanillinsäure (HVA) und 5-Hydroxyindolessigsäure (HIAA) untersucht. Die Ergebnisse wurden wie nachfolgend dargestellt.

#### 1. Klinische Untersuchung:

Klinisch wurde eine statistisch signifikante Verbesserung während des S-T-Zubereitungsbehandlungszeitraums festgestellt, wie sie bezüglich der folgenden acht Testparameter beurteilt wurde:

- ① Gehstörung ( $p < 0,05$ )
- ② Finger-an-Nase-Test (rechte Hand;  $p < 0,02$ )
- ③ Finger-Klopftest (linke Hand;  $p < 0,05$ )
- ④ Diadochokinetischer Test (rechte Hand,  $p < 0,01$ ; linke Hand,  $p < 0,05$ )
- ⑤ Ferse-an-Knie-Klopftest (rechtes Bein,  $p < 0,02$ ; linkes Bein,  $p < 0,05$ )
- ⑥ "PaTa"-Repetitionstest ( $p < 0,05$ )
- ⑦ Telefonwahl ( $p < 0,05$ )
- ⑧ Schlitzdose ( $p < 0,01$ )

#### 2. Biochemische Untersuchung zur Klärung der Mechanismen der pharmakologischen Wirkungen

##### (1) Vor der Behandlung mit der S-T-Zubereitung:

Es wurde gefunden, daß die Konzentrationen von Gesamtbiopterin, oxidiertem und reduziertem Biopterin in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) der Patienten mit Machado-Joseph-Krankheit auf weniger als die Hälfte der Werte in der erkrankten Kontrollgruppe (7 Fälle von fortgeschrittener Muskeldystrophie und 1 Fall mit Sjögren-Syndrom) reduziert waren. Es wurde ebenfalls gefunden, daß die CSF-Spiegel von HVA in der Patientengruppe mit Machado-Joseph-Krankheit auf weniger als die Hälfte derjenigen in der erkrankten Kontrollgruppe reduziert waren.

##### (2) Nach der Behandlung mit der S-T-Zubereitung

Die Konzentrationen von Gesamtbiopterin und oxidiertem Biopterin in CSF zeigten eine signifikante Zunahme (auf 133 bzw. 172 % der Vorbehandlungsspiegel), während der CSF-Spiegel des reduzierten Biopterin keine signifikante Zunahme zeigte. Da diese Veränderungen in der CSF-Biopterin-

Konzentration charakteristisch im Muster allein für einen Dihydropteridin-reduktase-(DHPR)-Defekt waren, eine der drei bekannten Formen in den erblichen Stoffwechselerkrankungen von BH<sub>4</sub>, lieferten die obigen Befunde einen indirekten Beweis zur Stützung der von den Autoren der vorliegenden Erfindung aufgestellten Hypothese, daß die S-T-Zubereitung die DHPR-Aktivität im Gehirn der Patienten mit Machado-Joseph-Krankheit hemmen würde. Diese Befunde, zusammen mit einer gleichzeitigen signifikanten beobachteten Zunahme der relativen HVA- und HIAA-Werte in CNF als Reaktion auf die Verabreichung der S-T-Zubereitung, lassen vermuten, daß die durch die S-T-Zubereitung hervorgerufene Hemmung der DHPR-Aktivität zu einer Zunahme des Stoffwechselumsatzes in der BH<sub>4</sub>-Biosynthese des Gehirns über eine erleichternde Rückkopplung zum biosynthetisch-metabolischen BH<sub>4</sub>-Reaktionsweg führen könnte, was somit in einer erhöhten Synthese von Catecholaminen und Serotonin im Gehirn resultiert.

Aus den Ergebnissen dieser vorläufigen Untersuchung wird vermutet, daß der Mechanismus, durch den die S-T-Zubereitung die neurologischen Symptome in den Patienten mit Machado-Joseph-Krankheit verbesserten, derjenige ist, daß Trimethoprim den Stoffwechselumsatz von BH<sub>4</sub> erhöhen sollte, dessen Spiegel im Gehirn wahrscheinlich deutlich reduziert werden könnte. Auf der Basis des Konzepts, daß daher die Verabreichung von BH<sub>4</sub> selbst rational sein sollte, wurde die BH<sub>4</sub>-Therapie bei Patienten mit Machado-Joseph-Krankheit durchgeführt, und eine bemerkenswerte therapeutische Wirkung wurde erhalten.

(Therapeutisches Beispiel)

An 5 Patienten mit Machado-Joseph-Krankheit, aufgeführt in Tabelle 1, wurden ein Placebo (Ascorbinsäure) und BH<sub>4</sub> in einem klinischen Doppel-Blindversuch mit dem Verfahren wie folgt verabreicht:

<Patienten und Methoden>

1. Patienten

Drei Patienten aus drei Familien, die als "klinisch eindeutige Familie" diagnostiziert wurden, und zwei Patienten aus zwei Familien, die als "wahrscheinliche Familie" gemäß den diagnostischen Kriterien von Sakai (T. Sakai, dto.) diagnostiziert wurden, wurden ausgewählt. Die neurologischen Befunde der individuellen Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1

Statistische Daten für fünf Patienten mit Machado-Joseph-Krankheit

Fall Nr.	1	2	3	4	5
Alter/Geschlecht	40/M	42/M	45/M	51/M	56/M
Dauer der Erkrankung (Jahre)	19	6	16	6	12
Typ der Krankheit	1	2	1	2	2
Diagnostisches Kriterium nach Sakai	wahr- schein- lich	ein- deutig	ein- deutig	ein- deutig	wahr- schein- lich
Neurologische Befunde					
Zerebellare Anzeichen	+	+	+	+	+
Pyramidale Anzeichen	+	+	+	+	+
Extrapyramidale Anzeichen	++	-	++	-	±
Muskelatrophie	+	-	+	-	-
Ob ein gleichzeitiger Arzneistoff auf das ZNS* einwirkt oder nicht	+	-	+	-	+

\* Diese Arzneistoffmedikationen blieben ununterbrochen in Dosierung oder Typ seit wenigstens einem Monat vor dem Beginn und durch den Doppel-Blindversuch hindurch.

## 2. Behandlungszeitraum

Die Patienten erhielten BH4 und ein Placebo (Ascorbinsäure) für jeweils 10 aufeinanderfolgende Tage, mit einem Ausspülungszeitraum von 9 Tagen dazwischen, somit ein Gesamtuntersuchungszeitraum von 29 Tagen.

## 3. Dosierung

Die Patienten erhielten 1 mg/kg (Körpergewicht) BH4 oder Ascorbinsäure in Kapseln einmal täglich nach dem Mittagessen. Die chemische Form des verabreichten BH4 war BH4-Dihydrochlorid in den Fällen 1 bis 3 und 5 und (6R,S)-L-Erythro-5,6,7,8-tetrahydrobiopterindihydrochlorid im Fall 4.

## 4. Auswertungsverfahren

Jeder Patient wurde mit den folgenden drei Verfahren beurteilt:

### a. Subjektive Verbesserung

Jeder Patient wurde in bezug auf sechs symptomatische Parameter befragt: Dysarthrie, Dysphagie, Störung der Geschicklichkeit, Störung des stationären Gleichgewichts beim Stehen, Gehstörung und Gesamteindruck des allgemeinen Wohlbefindens.

#### b. Neurologische Untersuchung

Die Untersuchung wurde in bezug auf den Muskeltonus der Extremitäten, Tiefenreflexe, Schwere der Dystonie, Störung des stationären Gleichgewichts beim Stehen, Finger-an-Nase-Test, Finger-Kopftest, diadochokinetischer Test, Ferse-an-Knie-Klopftest und Dysarthrie durchgeführt.

#### c. Zeitlich gemessene Untersuchungen

Der Finger-an-Nase-Test, Finger-Klopftest, diadochokinetische Test, Ferse-an-Knie-Klopftest, Pa/Pata-Repetitionstest und die Zeitmessungen erforderten die Durchführung eines Spaziergangs von 10 m, das Wählen eines Telefons und die Schlitzdose.

#### 5. Untersuchungsaufbau

Ein doppel-blinder, Placebo-gesteuerte Überkreuzaufbau wurde übernommen.

#### 6. Statistische Analyse

Die Daten wurden unter Verwendung des gepaarten t-Tests analysiert.  
<Ergebnisse>

##### 1. Subjektive Symptome

Von den beurteilten subjektiven Symptomen zeigte keines eine statistisch signifikante Verbesserung, während die Dysphagie am Tag 1 der BH4-Verabreichung zu einer Verbesserung neigte ( $p < 0,10$ ).

##### 2. Objektive Befunde

###### (1) Neurologische Untersuchung

Von den untersuchten neurologischen Parametern wies keiner eine statistisch signifikante Verbesserung auf, während übertriebene Knie-scheibenreflexe am Tag 10 der BH4-Verabreichung zu einer Verbesserung neigten ( $p < 0,10$ ).

###### (2) Zeitlich gemessene Untersuchungen

Die folgenden Testparameter zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung während des BH4-Verabreichungszeitraums.

###### ① Finger-an-Nase-Test (rechte Hand):

Tag 3 ( $p < 0,02$ ), Tag 4 ( $p < 0,05$ ) und Tag 10 ( $p < 0,05$ ) der Verabreichung

###### ② Finger-Klopftest (linke Hand):

Tag 8 der Verabreichung ( $p < 0,02$ )

###### ③ Diadochokinetischer Test (rechte Hand):

Tag 5 der Verabreichung ( $p < 0,05$ )

###### ④ Telefonwahl:

Tag 4 der Verabreichung ( $p < 0,05$ )

Zusätzlich wurde eine Verbesserungsstendenz festgestellt in bezug auf:



① Diadochokinetischer Test (linke Hand):

Tag 4 der Verabreichung ( $p < 0,10$ )

② Schlitzdose:

Tag 5 der Verabreichung ( $p < 0,10$ )

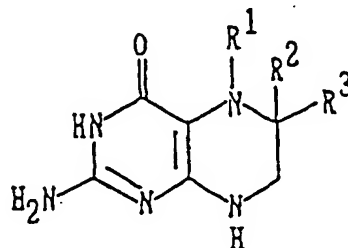
<Schlußfolgerung>

Aus den obigen Ergebnissen der Beurteilungen der subjektiven Symptome und objektiven Befunde wird geschlossen, daß sich BH4 als wirksam in der Verbesserung der neurologischen Symptome der Machado-Joseph-Krankheit erwies.

Wie oben erläutert wurde, stellt die vorliegende Erfindung ein Therapeutikum bereit, das wirksam die neurologischen Symptome in einer hartnäckigen Krankheit verbessert, nämlich spinozerebellarer Degeneration.

## P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verwendung einer durch die folgende Formel dargestellten Verbindung:



worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils ein Wasserstoffatom darstellen oder zusammen eine Einfachbindung darstellen, während R<sup>3</sup> -CH(OH)CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH(OCOCH<sub>3</sub>)CH(OCOCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH oder eine Phenyl-Gruppe darstellt, wenn R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, oder -COCH(OH)CH<sub>3</sub> darstellt, wenn R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen eine Einfachbindung darstellen, oder ihres Salzes zur Herstellung eines Medikaments, das zur Behandlung von spinozerebellarer Degeneration nützlich ist.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin R<sup>3</sup> L-erythro-CH(OH)CH(OH)CH<sub>3</sub> ist.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, welche neurologische Symptome bei spinozerebellarer Degeneration verbessert.

4. Verwendung gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, worin die spinozerebellare Degeneration eine autosomal-dominante spinozerebellare Degeneration ist.

5. Verwendung gemäß Anspruch 1, 2, 3 oder 4, worin die spinozerebellare Degeneration Machado-Joseph-Krankheit ist.